



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 28 069 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**B 01 J 13/02**  
C 08 L 33/04  
C 08 J 3/16  
A 61 K 9/50  
A 61 K 9/20  
A 61 K 9/48

⑳ Aktenzeichen: P 43 28 069.2  
㉔ Anmeldetag: 20. 8. 93  
㉕ Offenlegungstag: 23. 2. 95

DE 43 28 069 A 1

㉑ Anmelder:  
Henning Berlin GmbH, 12099 Berlin, DE

㉒ Vertreter:  
Andrae, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 81541 München;  
Flach, D., Dipl.-Phys., 83022 Rosenheim; Haug, D.,  
Dipl.-Ing.; Kneißl, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 81541 München

㉓ Erfinder:  
Lahr, Wolfgang, 14197 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉔ Mikropartikel, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

㉕ Mikropartikel in Form von Teilchen eines Koagulats einer wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersion mit einem Gehalt an einer oder mehreren, in Wasser schwer oder nicht löslichen Nutzsubstanz(en) können dadurch hergestellt werden, daß man eine Suspension einer oder mehrerer in einem wäßrigen Medium schwer oder nicht löslicher Nutzsubstanz(en), insbesondere pharmazeutischer Wirkstoffe, in der Wasserphase einer wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersion herstellt und eine kontrollierte Koagulation der Poly(meth)acrylatteilchen der Dispersion herbeiführt, vorzugsweise durch Zugabe einer Lösung eines starken Elektrolyten.

DE 43 28 069 A 1

Die Erfindung betrifft neuartige Mikropartikel, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Klassische Mikropartikel, wie sie etwa in der Pharmazie, aber auch in anderen Industriebereichen hergestellt und verwendet werden, bestehen in der Regel aus einem Kern, der eine Nutzsubstanz, in der Pharmazie in der Regel eine medizinische Wirksubstanz, darstellt, und einer Hülle. Der Kern kann je nach Art der Mikropartikel aus einem Feststoff, einer Flüssigkeit oder einem Gas bestehen. Das Hüllmaterial besteht in der Regel aus einem organischen Polymeren, welches mit dem Kernmaterial praktisch keine Wechselwirkung eingeht und üblicherweise eine geschlossene Oberfläche (Hülle) bildet. Je nach Art der Herstellung werden derartige Mikropartikel als Mikrokapseln oder Microspheres bezeichnet, wobei die Begriffe fließend, ohne präzise Abgrenzung verwendet werden.

Bekanntermaßen werden Mikrokapseln, im engeren Sinne dieses Begriffs, durch Koazervation, d. h. durch Entmischung stark solvatisierter Kolloide in flüssiger Phase, gewonnen; ihre Form ist nahezu einheitlich kugelförmig oder zitronenförmig. Als Microspheres werden in der Regel überzogene Partikel unregelmäßigerer Art bezeichnet, und sie stellen häufig Kristalle dar, die durch Überziehen der Partikel mit einem Filmbildner gewonnen werden, wobei die Verfahren zu ihrer Herstellung technisch dadurch Einschränkungen unterliegen, daß Einzelkristalle eine gewisse Mindestgröße besitzen müssen, damit diskrete Partikel erhalten werden. Als weitere bekannte Partikel seien der Vollständigkeit halber noch sogenannte Pellets genannt, die ausgeformte wirkstoffhaltige Agglomerate mit Durchmessern bis zu mehreren Millimetern darstellen, die nach dem Stand der Technik ebenfalls mit Hüllen versehen werden können, und zwar durch Aufsprühen des gelösten Wandmaterials.

All diesen umhüllten Partikeln ist gemeinsam, daß sie mit organischen, natürlichen, halb- oder vollsynthetischen Polymeren unterschiedlichster Eigenschaften in aufwendigen, literaturbekannten Verfahren umhüllt werden. Zu diesen Verfahren gehören ein Sprühauftrag, z. B. mit Luftdruckspritzpistolen, in Dragierkesseln, Granulierprozesse und Wirbelbeschichtung. Einzelheiten zu derartigen Verfahren können in Lehrbüchern der pharmazeutischen Technologie nachgelesen werden. Vielen der herkömmlichen Verfahren ist dabei gemeinsam, daß die Verwendung organischer Lösungsmittel unerläßlich ist. Dabei sind neben sicherheitstechnischen Problemen besonders nachteilig ein hoher apparativer und finanzieller Aufwand zur Lösungsmittelrückgewinnung.

In der pharmazeutischen Industrie haben sich zur Umhüllung von Kristallen und Formlingen polymere Umhüllungsmaterialien auf der Basis von (Meth)acrylsäurederivaten bewährt, die durch Variation ihrer chemischen Zusammensetzung und der in ihnen vorhandenen funktionellen Gruppen auf bestimmte Eigenschaften eingestellt werden können, insbesondere auf pH-abhängige Löslichkeitseigenschaften, Quelleigenschaften und Diffusionsschichten.

Derartige (Meth)acrylsäurederivate sind insbesondere die unter dem Warenzeichen Eudragit® bekannten Poly(meth)acrylatprodukte. Diese Poly(meth)acrylate sind in der Regel Copolymerisate und werden in ihrer ursprünglichen Form für die Filmdragierung für Tabletten verwendet, indem sie aus organischen Lösungsmit-

telgemischen als Umhüllungsmaterial auf feste Träger aufgesprüht werden. Derartige organische Lösungsmittel enthaltende Poly(meth)acrylatharze wurden im Stand der Technik auch bereits zur Mikroverkapselung verwendet (Benita et al., J. Pharm. Pharmacol. 1985, 37, 391—395; Fouli et al., Inf. J. of Pharmaceutics, 1983, 14, 95—102; Benita et al., J. Microencapsulation, 1985, Vol. 2, Nr. 3, 207—222; Goto et al., J. Microencapsulation, 1986, Vol. 3, Nr. 4, 293—304; Goto et al., ibid., S. 305—316). Derartigen Verfahren haften die Nachteile einer Verwendung organischer Lösungsmittel hinsichtlich Kosten, Toxizität, Restlösungsmittel im Endprodukt, Entsorgung und Brennbarkeit an.

Zur Vermeidung derartiger Nachteile wurden Poly(meth)acrylatpolymere entwickelt, die als wäßrige Dispersionen vorliegen. Produkte mit dem Warenzeichen Eudragit® sind daran als wäßrige Dispersion zu erkennen, daß sie am Ende der Produktbezeichnung mit einem "D" gekennzeichnet sind. Derartige wäßrige Dispersionen können die Produkte auf der Basis organischer Lösungsmittel für zahlreiche Anwendungen ersetzen, und sie eignen sich insbesondere zum Überziehen größerer Partikel, wobei die erhaltenen Partikel entsprechend der jeweiligen Eigenschaft der verwendeten Copolymerisate den im Kern enthaltenen Wirkstoff entweder im sauren oder alkalischen Milieu pH-abhängig oder pH-unabhängig freigeben. Typische Produkte der Eudragit®-Reihe haben die Handelsbezeichnung L 30 D, E 30 D, RL 30 D und RS 30 D, wobei die Angaben E, L, RL und RS auf bestimmte Eigenschaften/Anwendungen verweisen, die Zahlenangabe 30 für die Konzentration an Polymerisat in der wäßrigen Dispersion steht und D für Dispersion steht.

Derartige wäßrige Poly(meth)acrylatdispersionen besitzen allerdings den Nachteil einer Klebrigkeit im Zeitraum des Aufsprühens bis zur abgeschlossenen Filmbildung, so daß kleinerer Partikel, wie beispielsweise Kristalle einer mittleren Größe von < 500 µm, praktisch nicht umhüllt werden können. Derartige Wirkstoffe muß man daher bisher entweder unter Verwendung von Hilfsstoffen zu grobkörnigen Granulaten oder zu sogenannten Pellets oder Tabletten verarbeiten, die man dann anschließend durch üblichen Sprühauftrag überziehen kann. Für die bisherigen bestimmungsgemäßen Verwendungen derartiger wäßriger Dispersionen ist es ferner ein bekannter Nachteil, daß diese Dispersionen zur Koagulation neigen, und die koagulierten Dispersionen können nicht redispersiert werden und sind somit für ihre bestimmungsgemäße Verwendung unbrauchbar geworden.

Es besteht somit weiterhin ein Bedarf nach Mikropartikeln und Verfahren zu ihrer Herstellung, die feinteilige Nutzsubstanzen, insbesondere pharmazeutische Wirksubstanzen (Arzneimittelwirkstoffe), vorzugsweise solche mit mittleren Teilchengrößen von < 500 µm, enthalten und ohne Verwendung organischer Lösungsmittel in Form diskreter Einzelpartikel herstellbar sind und die in vorteilhafter Weise eine Verwendung zur Herstellung verschiedener Arzneimittelformen ermöglichen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Aufgabe durch Mikropartikel gemäß Patentanspruch 1, ein Verfahren gemäß Patentanspruch 8 sowie die Verwendung gemäß den Ansprüchen 20 bis 22 gelöst.

Vorteilhafte Ausgestaltungen der Mikropartikel bzw. des Verfahrens zu ihrer Herstellung sind den jeweils nachgeordneten Unteransprüchen zu entnehmen und ergeben sich für den Fachmann außerdem aus der nachfolgenden detaillierten Beschreibung bevorzugter Aus-

führungsformen.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß es möglich ist, die normalerweise als nachteilig angesehene Koagulationsneigung von wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersionen dazu auszunutzen, in die durch eine gesteuerte Koagulation vergrößerten Poly(meth)acrylatteilchen der wäßrigen Dispersionen wasserunlösliche oder in Wasser schwerlösliche Nutsubstanzen, insbesondere medizinische Wirkstoffe, zu inkorporieren.

Es war überraschend festzustellen, daß während eines derartigen Koagulationsvorgangs die in der wäßrigen Phase der Dispersion suspendierten Wirkstoffpartikel vollständig vom Koagulat eingefangen werden, so daß nach Beendigung des Prozesses eine Suspension aus einem wirkstoffhaltigen Koagulat vorliegt, wobei es möglich ist, den Prozeß der Koagulation so zu steuern und abzustoppen, daß Mikropartikel gewünschter Abmessungen und Eigenschaften erhalten werden können, die die bisher bekannten Mikropartikel (Mikrokapseln, Microspheres) in vielen Anwendungen ersetzen können und außerdem für eine Reihe von Anwendungen sogar überlegene Eigenschaften aufweisen.

Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren vorzugsweise feine Wirkstoffpartikel, insbesondere Mikrokristalle oder auch feinstverteilte, nicht-kristalline (amorphe) Wirkstoffe vorteilhaft vom koagulierenden Poly(meth)acrylat umschließen lassen, so daß, je nach Verfahrensbedingungen, diskrete Partikel entstehen, deren Größe variabel ist und sich durch die angewandten Bedingungen der Koagulation einstellen lassen. Erhältliche Teilchengrößen liegen in der Regel zwischen 0,1 und 0,4 µm.

Da der Wirkstoff bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Neigung aufweisen muß, aus einer wäßrigen Suspension in die Koagulatteilchen überzugehen, ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung jedoch erforderlich, daß die Nutsubstanzen (medizinischen Wirkstoffe) in Wasser unlöslich oder schwer löslich sind oder wenigstens unter bestimmten pH-Bedingungen in Wasser unlöslich oder schwer löslich sind. Eine große Anzahl interessanter und wichtiger medizinischer Wirkstoffe mit pharmazeutisch-therapeutischer Bedeutung erfüllen diese Anforderung. Es sind in diesem Zusammenhang Antihypertonika, wie Dihydropyridine, Hormone, wie Estrogene oder Gestagene, Sulfonamide, wie Sulfasalazin, und dabei insbesondere wiederum solche, die lokal im Gastrointestinaltrakt wirksam sind, wie 5-Aminosalizylsäure, Psychopharmaka, Schilddrüsen-therapeutika, Diagnostika, Analgetika, Alkaloide, Corticoide, Gichtmittel und andere zu nennen. Alle diese medizinischen Wirksubstanzen lassen sich gemäß der vorliegenden Erfindung in Mikropartikel inkorporieren. Die vorliegende Erfindung ist jedoch nicht auf medizinische Wirkstoffe beschränkt, sondern in die erfindungsgemäßen Mikropartikel lassen sich unter den gleichen Voraussetzungen auch andere feinverteilte Nutsubstanzen einarbeiten, z. B. Farbstoffe, Pigmente, pflanzliche Substanzen, feste Aroma- oder Gewürzstoffe, Trokenextrakte, Landwirtschaftskemikalien, wie Düngemittel oder Pestizide, Pflanzenteile und organische oder anorganische Stäube, wobei der Fachmann dann auf die vorliegende Erfindung zurückgreifen wird, wenn die erfindungsgemäßen Mikropartikel für den beabsichtigten Einsatz besondere Vorteile aufweisen, wobei selbstverständlich im Einzelfall auch Wirtschaftlichkeitserwägungen anzustellen sind.

Zur Definition der Begriffe "in Wasser unlöslich bzw. schwer löslich" wird auf die einschlägige pharmazeutische Fachliteratur verwiesen, z. B. Martindale, The Extrapharmacopoeia, 28th Edition, 1982, oder andere einschlägige Pharmakopöen. Die entsprechenden Definitionen gelten dabei auch für nichtpharmazeutische Wirksubstanzen.

Zur gesteuerten Koagulation im Sinne der vorliegenden Erfindung eignen sich solche wäßrige Poly(meth)acrylatdispersionen, die bisher in erster Linie als Filmbildner verwendet und beschrieben werden und in der Regel zu den eingangs erwähnten Eudragit®-Produkten gehören. Zur Charakterisierung dieser Poly(meth)acrylatdispersionen, die in der US-Pharmakopöe/-National Formulary als "methacrylic acid copolymer, type C" (z. B. Eudragit® RD, Röhm Pharma, Darmstadt, Deutschland) oder als "ammonium methacrylat copolymer, type A oder B" (z. B. Eudragit® RLD, RSD) beschrieben werden, oder als Copolymerisate auf der Basis von Ethylacrylat und Methyl(meth)acrylat (z. B. Eudragit® NED) kann verwiesen werden auf die Produktblätter der Hersteller sowie auf einschlägige Lexika und Monographien, denen die Zusammensetzungen der Grundtypen direkt entnehmbar sind, z. B. "Lexikon der Pharmazie", herausgegeben von S. Ebel und H.J. Roth, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1987, Seite 239, Stichwort Eudragit®; oder Rudolf Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 3. Auflage, Seite 223.

Diesen und anderen öffentlich zugänglichen Literaturstellen ist zu entnehmen, daß die bekannten wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersionen neutrale, anionisch oder kationische Copolymere von niedrigen Alkylestern, insbesondere C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylestern und dabei insbesondere Methyl-, Ethyl- und Butylestern der Acrylsäure und der Methacrylsäure, darstellen, die je nach Typ gewisse Anteile freier Carboxylgruppen oder tertiärer Aminogruppen oder quartärer Ammoniumgruppen enthalten.

Diese Poly(meth)acrylatdispersionen werden in Gegenwart von wäßrigen Suspensionen einzuarbeitender Nutsubstanzen gezielt koaguliert, indem man als Koagulationsmittel vorzugsweise starke Elektrolyte wie anorganische Salze mit 1-, 2- oder 3-wertigen Kationen und/oder Anionen verwendet. Diese Salze werden vorzugsweise in wäßriger Lösung verwendet und entweder zu der wäßrigen Dispersion zuge tropft, oder sie werden vorgelegt und die wäßrigen Dispersionen werden zuge tropft. Als Koagulationsmittel geeignete Salze sind beispielsweise Natriumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumcarbonat, Natriumsulfat, Natriumphosphat, Kaliumchlorid und entsprechende Ammoniumsalze und Mischungen derartiger Salze zu nennen. Die genannten Salze lassen sich aufgrund ihrer ausreichend guten Wasserlöslichkeit vorteilhaft verwenden, wobei ihre Konzentrationen an sich nicht kritisch sind. Es ist jedoch sinnvoll, möglichst hochkonzentriert zu arbeiten, um die Flüssigkeitsvolumina während des Herstellungsprozesses möglichst klein zu halten.

Gemäß der Erfindung lassen sich die Mikropartikel auf bequeme Weise bei Raumtemperatur oder im angrenzenden Temperaturbereich herstellen, wobei sich Temperaturen von +4°C bis +60°C als geeignet erweisen haben. Durch eine geeignete Einstellung der Koagulationstemperatur lassen sich Temperaturempfindlichkeiten oder Löslichkeitseigenschaften der in die Mikropartikel einzuarbeitenden Substanzen angemessen berücksichtigen.

Es wurde ferner gefunden, daß es in den meisten Fällen vorteilhaft ist, nach dem Erreichen des gewünschten Koagulationsgrads die häufig an sich weichen und zum Verkleben neigenden Mikropartikel dadurch zu stabilisieren, daß man in die Partikelsuspension Trennmittel einbringt, wobei diese bei Mikropartikeln, die für pharmazeutische Zwecke bestimmt sind, pharmakologisch weitgehend indifferent und in Wasser unlöslich sein sollten. Als Beispiele können Cellulose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperse Kieselsäure, Stearinsäure oder Salze davon, Talkum oder Mischungen der genannten Substanzen genannt werden. Die mit Trennmittel behandelten Partikel lassen sich nach bekannten Verfahren auf bequeme Weise aus der wäßrigen Phase isolieren, z. B. durch Filtration oder Zentrifugation. Nach Abtrennung von der wäßrigen Phase können die erhaltenen Teilchen gegebenenfalls gewaschen und getrocknet oder auch im feuchten Zustand irgendeiner geeigneten Weiterverarbeitung zugeführt werden.

Der beim Abfiltrieren erhaltene Filterrückstand liefert beim Trocknen entweder direkt ein Pulver der Mikropartikel, oder er läßt sich dann, wenn er einen kohärenten Filterkuchen bildet, anschließend unter Verwendung geeigneter Siebe leicht in Einzelteilchen auflösen, ohne daß die Mikropartikel zerstört werden. Da diese nicht wie bekannte Mikrokapseln eine empfindliche Hülle aufweisen, sondern kompakte, den Wirkstoff enthaltende Partikel darstellen, sind sie äußerst stabil.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikropartikel ist im Gegensatz zu bekannten Umhüllungsmethoden sehr einfach. Um bei der Koagulation der Poly(meth)acrylatdispersionen inkorporiert zu werden, muß der zu verarbeitende Wirkstoff in der wäßrigen Phase der Dispersion suspendiert vorliegen. Zu diesem Zwecke ist es in Einzelfällen möglich, den feinteiligen Wirkstoff direkt in einer gegebenenfalls gegenüber der Handelsform verdünnten Dispersion zu suspendieren, es ist in der Regel jedoch vorzuziehen, zuerst eine separate Suspension des Wirkstoffs bzw. der Nutzsubstanz in Wasser herzustellen und diese dann mit der Poly(meth)acrylatdispersion zu vermischen. Bei der Suspendierung der Nutzsubstanz bzw. des Wirkstoffs kann es bei sehr feinen, agglomerierten Substanzen nützlich sein, unter Anwendung von z. B. Ultraschall oder hochtourigen Mischern eine Partikeltrennung zu bewirken. Bei stark hydrophoben Substanzen kann man die Benetzbarkeit und damit Suspendierbarkeit durch Zugabe geringster Mengen an Netzmitteln verbessern. In der Regel ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren darauf zu achten, daß während des Prozesses keine Sedimentation der suspendierten Teilchen erfolgt. Man arbeitet daher in der Regel unter Rühren, wobei die Rührgeschwindigkeit mindestens die Homogenität der Suspensionen gewährleisten sollte, und unter Rühren wird die Wirkstoffsuspension mit der wäßrigen Polymerdispersion vermischt, wobei die Dispersion der Suspension zugegeben werden kann und umgedreht. Zu dem erhaltenen wäßrigen Gemisch aus der Suspension der Nutzsubstanz und den dispergierten Poly(meth)acrylatpartikeln wird das Fällungsmittel in der Regel in Form einer wäßrigen Lösung eines als Koagulationsmittel geeigneten ausgewählten Salzes zugetropft, bis die gesamte Nutzsubstanz in dem sich bildenden Koagulat eingeschlossen ist. Das Verfahren ist dann abgeschlossen, wenn ein zweiphasiges System entstanden ist, bestehend aus Mikropartikeln und einer klaren wäßrigen Phase.

In Einzelfällen kann jedoch auch umgekehrt vorge-

gangen werden, nämlich das Koagulationsmittel in Form einer wäßrigen Salzlösung kann vorgelegt und das wäßrige Gemisch aus Suspension und Dispersion kann auch zugetropft werden.

In der Regel wird das Verfahren ansatzweise und diskontinuierlich durchgeführt. Es ist jedoch grundsätzlich auch möglich, das Verfahren kontinuierlich in einem Strömungsreaktor, z. B. einem Mischrohr, durchzuführen und die Partikel nach dem schrittweisen Zusammengeben aller Komponenten kontinuierlich aus dem Produktstrom zu gewinnen.

Das Verhältnis von wäßriger Poly(meth)acrylatdispersion zu suspendierter Wirksubstanz zur Bildung der Mikropartikel ist naturgemäß abhängig von den gewünschten Konzentrationsverhältnissen in den fertigen Mikropartikeln und wird auch beeinflusst von der Konstitution der zu verarbeitenden Wirksubstanz. Die Gewichtsverhältnisse von Nutzsubstanz/Wirkstoff zu Poly(meth)acrylatpolymer sind innerhalb weiterer Grenzen variierbar, wobei z. B. Anteile der Nutzsubstanz in den Mikropartikeln im Bereich von 5 bis 65 Gew.-% erhalten werden können, insbesondere im Bereich von 5 bis etwa 30 Gew.-%, wobei als Bezugsbasis die Gesamtmasse der trocknen Mikropartikel dient. Die erfindungsgemäßen Mikropartikel lassen sich in Größen von etwa 10 bis 800 µm, vorzugsweise von 100 bis 400 µm, herstellen, wobei die Form und Partikelgröße im wesentlichen von der Korngröße des eingesetzten Wirkstoffs beeinflusst wird, jedoch zusätzlich auch durch die Rührgeschwindigkeit, Rührerform, Rührzeit, Art, Menge und Zugabegeschwindigkeit des Koagulationsmittels gezielt beeinflussbar ist.

In der Regel ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren auch auf die Einhaltung eines geeigneten pH-Bereichs zu achten, da der pH-Wert der wäßrigen Phase auf die Stabilität und/oder Löslichkeit der Nutzsubstanz und die Löslichkeit und Koagulierbarkeit des jeweiligen dispergierten Poly(meth)acrylats von Einfluß ist. Durch Zusatz von Säure, z. B. anorganischer Säure, wie Salzsäure oder Phosphorsäure, oder von organischen, pharmakologisch unbedenklichen Säuren, wie etwa Zitronensäure, läßt sich ein Milieu schaffen, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs erniedrigt ist oder dessen Stabilität erhöht ist oder die Löslichkeit des Polymers unterdrückt wird. Bei der Verwendung von Eudragit® L 30 D als Poly(meth)acrylat muß beispielsweise berücksichtigt werden, daß dieses Produkt im schwach sauren bis alkalischen Milieu löslich ist, was in einem entsprechenden Medium eine gezielte Koagulation verhindern würde. Hingegen läßt sich die gezielte Koagulation problemlos in einem sauren Milieu bei z. B. pH 1,5 durchführen.

Um die Härtung der erzeugten Koagulate zu beschleunigen, können der Ausgangsdispersion Weichmacher, wie z. B. Polyethylenglycol, Zitronensäureester, weichmachende Phthalate oder Propylenglycol, zugesetzt werden, die, wie die gegebenenfalls zugesetzten Säuren, bis auf Spuren in der wäßrigen Phase verbleiben bzw. in diese übergehen und somit in den abgetrennten Mikropartikeln nicht mehr enthalten sind. Das ist ein Vorteil gegenüber dem Stand der Technik, bei dem die dort verwendeten Weichmacher vollständig im Hüllmaterial wiedergefunden werden.

Nach dem Trocknen stellen die Mikropartikel im Gemisch mit den zugesetzten Trennmitteln ein fließfähiges Pulver dar, das beispielsweise direkt zu Formlingen, beispielsweise zu Arzneimitteltabletten, verpreßt werden kann. Zur Herstellung von Arzneimitteln für die orale Verwendung kann man vorzugsweise der trockenen Mi-

schung ein sogenannten Tablettensprengmittel zusetzen, das den Preßlingen im Kontakt mit einer wäßrigen Flüssigkeit schnell zerfallen läßt. Im Gegensatz zu den literaturbekannten Matrixsystemen werden dabei die diskreten Mikropartikel ohne Verkleben der Hüllmaterialien freigesetzt. Es hat sich ferner gezeigt, daß die Mikropartikel nach dem Zerfall der Preßlinge praktisch unverändert vorliegen, im Gegensatz zu Mikrokapseln oder Pellets, die beim Verpressen zu einem erheblichen Anteil beschädigt oder zerstört werden und damit ihre Funktion verlieren. Somit besitzen arzneistoffhaltige Tabletten aus erfindungsgemäßen Mikropartikeln auch den Vorteil, daß ein Patient die Tabletten auch in Flüssigkeiten, z. B. Obstsaften, zerfallen lassen kann und somit keine Einnahmebeschwerden hat. Dieser Vorteil kann auch dahingehend ausgenutzt werden, daß man großvolumige Tabletten anbietet, die normalerweise vom Patienten abgelehnt werden. Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Mikropartikel lassen sich einem Patienten Arzneimittel für die orale bzw. perorale Verabreichung anbieten, die einen verbesserten Einnahmekomfort bieten und gleichzeitig die Compliance verbessern.

Zur Herstellung anderer Arzneimittel formen lassen sich die Mikropartikel auch direkt in Stekkapseln oder als Pulver in Siegelrandbeuteln abfüllen, ohne daß es einer weiteren technischen Verarbeitung bedarf. Des weiteren lassen sich die Mikropartikel auch in geeigneten wäßrigen Gelzubereitungen suspendieren, so daß schluckfertige flüssige Arzneimitteltzubereitungen hergestellt werden können.

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel spiegeln im Hinblick auf ihre Freigabeeigenschaften für die Substanz bzw. den Wirkstoff vollständig die an sich bekannten Eigenschaften der als Ausgangsmaterialien verwendeten wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersionen wieder. Entsprechend der Spezifizierung derartiger Dispersionen können die erfindungsgemäßen Mikropartikel daher als magensaftlöslich, darmlöslich oder auch als Retardform hergestellt werden.

Wegen ihrer geringen Größe weisen arzneistoffhaltige erfindungsgemäße Mikropartikel gegenüber anderen Arzneimittel formen den Vorteil auf, daß sie nach oraler Einnahme den Magen rasch passieren und somit geeignet sind, wirkstoffinduzierte Nebenwirkungen vieler Wirksubstanzen, die auf eine Freisetzung im Magen zurückzuführen sind, zu verringern. Bei entsprechender Wahl der Ausgangs-Polymerdispersion lassen sich die Wirkstoffe gezielt an den gewünschten Wirkort oder Resorptionsort bringen, und gewünschtenfalls wird auch eine zeitabhängige Freisetzung des inkorporierten Wirkstoffs aus den Mikropartikeln erreicht (Retardierung).

Nachfolgend wird die Erfindung anhand ausgewählter Beispiele noch näher erläutert.

#### Beispiel 1

In 60 g Wasser werden 1,5 g Eudragit® L 30 D, entsprechend 0,45 g Trockensubstanz, dispergiert. In diese Dispersion werden unter Rühren bei 900 U/min 0,1 g des Wirkstoffs Beclometasondipropionat mit einer Korngröße < 20 µm suspendiert.

Anschließend werden unter gleichen Rührbedingungen als Koagulationsmedium 15 ml einer Lösung aus 5 g Natriumchlorid und 0,75 g Polyethylenglycol (mittleres Molekulargewicht 6000) in 45 g Wasser zugetropft. Es entstehen diskrete Mikropartikel, die den feinverteilten

Wirkstoff quantitativ umschließen. Der Suspension werden 0,5 g mikronisiertes Talkum und 30,0 g mikrokristalline Cellulose als Trennmittel zugegeben. Danach wird die erhaltene Suspension 5 Minuten auf ca. 60°C erwärmt, anschließend abgekühlt, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

#### Beispiel 2

1,0 g Nifedipin werden unter Zusatz einer Spatelspitze Natriumlaurylsulfat als Netzmittel in 10 ml Wasser angeteigt und benetzt. Anschließend werden 90 g Wasser und 3,3 g Eudragit® L 30 D, entsprechend ca. 1,0 g Trockensubstanz, zugegeben, und es wird kräftig gerührt. In die Suspension werden als Koagulationsmedium langsam 20 ml einer Lösung aus 45 g Wasser, 5 g Natriumchlorid und 0,6 g Polyethylenglycol 6000 getropft. Es bilden sich spontan Mikropartikel aus, die den Wirkstoff umschließen. Nach Zugabe von 2 ml 0,1 molarer Salzsäure, 2 g mikrokristalliner Cellulose und 0,3 g Talkum als Trennmittel wird die Suspension für 15 Minuten auf 50 °C erhitzt, warm abfiltriert und zweimal mit Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird im Vakuum getrocknet.

#### Beispiel 3

3,5 g Sulfasalazin werden in 1,26 kg entmineralisiertem Wasser suspendiert. Unter Rühren mit einem Flügelrührer bei 370 U/min werden 31,5 g Eudragit® L 30 D und 70 g einer 10%igen Polyethylenglycol-6000-Lösung zugegeben. Als Koagulationsmedium werden 140 ml einer 10-%igen Natriumchloridlösung zugetropft. Nach weiterer Zugabe von einigen Tropfen 6,5 molarer Salzsäure wird noch 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 10 g Mikrotalkum und 24,5 g mikrokristalliner Cellulose als Trennmittel wird die Suspension auf 30 bis 35°C erwärmt und nach Abkühlen auf ca. 20°C filtriert. Der Filtrückstand wird mit angesäuertem Wasser gewaschen und getrocknet. Dabei ist zu beobachten, daß die Koagulation bereits nach Zugabe von 50 ml der Natriumchloridlösung einsetzt und nach 100 ml praktisch abgeschlossen ist. Nach dem Trocknen wird das Produkt über ein 1000 µm-Sieb in Mikropartikel aufgelöst.

#### Beispiel 4

0,5 g 5-Aminosalicylsäure werden unter dreiminütiger Einwirkung von Ultraschall in 180 g entmineralisiertem Wasser in diskrete Kristalle vereinzelt. Unter Rühren bei 60 U/min mit einem Propellerrührer werden nacheinander 4,5 g Eudragit® L 30 D und 10 g einer 10%igen Polyethylenglycol-6000-Lösung zugegeben. Unter weiterem Rühren werden als Koagulationsmedium 20 ml einer 10%igen Natriumchloridlösung und anschließend zwei Tropfen einer ungefähr 6,5 molaren Salzsäure zugesetzt. Die entstandenen Mikropartikel werden 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 1,5 g Mikrotalkum und 3,5 g mikrokristalliner Cellulose als Trennmittel wird die Suspension auf ca. 40°C erwärmt, anschließend abkühlen gelassen, abfiltriert, und der Filtrückstand wird mit angesäuertem Wasser gewaschen und getrocknet.

#### Beispiel 5

Analog Beispiel 4 wurden Levothyroxin enthaltende Mikropartikel hergestellt, mit dem Unterschied, daß anstelle der Ultraschallbehandlung zur besseren Benetzung

zung eine Spatelspitze Natriumlaurylsulfat zugesetzt wurde.

#### Beispiel 6

Analog Beispiel 5 wurden 0,5 g Estradiolvalerat in Mikropartikel eingearbeitet.

#### Beispiel 7

Analog Beispiel 4 werden aus 0,25 g suspendierter Aktivkohle und 4,5 g Eudragit® L 30 D Aktivkohle als Nutzsatz substanz enthaltende Mikropartikel hergestellt, mit der Abwandlung des Verfahrens, daß die Salzsäure vor Beginn des Fällungsprozesses zugesetzt wird.

#### Beispiel 8

2 g Polyethylenglycol 6000 werden in 20 g Eudragit® RL 30 D gelöst, und in der erhaltenen Mischung werden 1,1 g Sulfasalazin suspendiert. Diese Suspension wird bei einer Rührgeschwindigkeit von 90 U/min in 200 g einer als Koagulationsmedium vorgelegten 20%igen Calciumchloridlösung getropft, die zuvor mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,4 eingestellt wurde. Nach Zugabe von 7,7 g mikrokristalliner Cellulose als Trennmittel wird die Suspension auf 35°C erwärmt, dann auf 25°C abgekühlt, filtriert, und der Filtrerrückstand wird mit angesäuertem Wasser gewaschen.

#### Beispiel 9

Die sulfasalazinhaltigen Mikropartikel aus Beispiel 3 werden mit 5 Gew.-% quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Collidon® Cl) als Sprengmittel vermischt. Aus der erhaltenen Mischung werden Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm und einem Gewicht von 400 mg gepreßt. Die Preßlinge besitzen eine Druckfestigkeit von 40 N, der mechanische Abrieb nach 4 Minuten im Rochefriabilator ist Null.

Im Zerfallstester gemäß Europäischer Pharmakopöe werden die Tabletten auf Zerfallbarkeit in künstlichem Magensaft bei pH 1,5 getestet. Die Zerfallszeit beträgt ca. 30 Sekunden. Das Zerfallsprodukt wird mikroskopisch mit unverpreßten Mikropartikeln verglichen. Es ist kein Unterschied feststellbar.

An diesem Beispiel wird somit eindrucksvoll gezeigt, daß erfindungsgemäße Mikropartikel nach ihrem Verpressen zu Tabletten keine Matrix durch Verkleben bilden, sondern nach dem Zerfallen der Tabletten als diskrete Partikel erhalten bleiben und somit geeignet sind, einen in ihnen enthaltenen Wirkstoff schnell in den Darm zu transportieren, um den Wirkstoff dort therapiegerecht freizusetzen.

#### Beispiel 10

0,5 g Sulfasalazin werden mittels gezielter Koagulation wie in den vorangegangenen Beispielen in erfindungsgemäße Mikropartikel eingearbeitet. In der Suspension wird anstelle von Salzsäure eine Menge von 1,2 g Zitronensäure gelöst, und auf die Zugabe der Trennmittel wird verzichtet. Statt dessen werden 0,5 g Xanthangummi (Qualität nach USP) eingerührt und gelöst. Die Suspension wird auf 35°C erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die erhaltene Partikelsuspension läßt sich gegebenenfalls mit Konservierungs- und Aromastoffen ergänzen und stellt direkt eine

einnahmefähige, oral anwendbare Arzneiform dar, die in übliche Primärpackmittel abgefüllt werden kann.

Im Laufe der Zeit sedimentieren die Mikropartikel der Partikelsubstanz, bilden jedoch keinen zusammenhängenden Sedimentkuchen, sondern lassen sich durch Schütteln rasch resuspendieren.

#### Patentansprüche

1. Mikropartikel in Form von Teilchen eines Koagulats einer wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersion mit einem Gehalt an einer oder mehreren, in Wasser schwer oder nicht löslichen Nutzsatz substanz(en).
2. Mikropartikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der Nutzsatz substanz(en) eine medizinische Wirksubstanz ist.
3. Mikropartikel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der Nutzsatz substanz(en) ausgewählt ist aus Farbstoffen, Pigmenten, pflanzlichen Substanzen, festen Aroma- oder Gewürzstoffen, Landwirtschaftskemikalien und organischen oder anorganischen Stäuben.
4. Mikropartikel nach einem der vorausgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(meth)acrylat ausgewählt ist aus neutralen, anionischen und kationischen Copolymeren von niedrigen Alkylestern der Acrylsäure und der Methacrylsäure, die ggf. freie Carboxylgruppen oder tertiäre Aminogruppen oder quartäre Ammoniumgruppen enthalten.
5. Mikropartikel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly(meth)acrylat ein Copolymeres aus Acrylsäureethylester und Methacrylsäuremethylester oder eine Mischung verschiedener derartiger Copolymerer ist.
6. Mikropartikel nach einem der vorausgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Nutzsatz substanz, bezogen auf das Gesamtgewicht der trockenen Mikropartikel, im Bereich von 5 bis 65 Gew.-% liegt.
7. Mikropartikel nach einem der vorausgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie nach einem Verfahren nach einem der folgenden Ansprüche 8 bis 19 erhältlich sind.
8. Verfahren zur Herstellung von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Suspension einer oder mehrerer in einem wäßrigen Medium schwer oder nicht löslicher Nutzsatz substanz(en) in der Wasserphase einer wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersion herstellt und eine kontrollierte Koagulation der Poly(meth)acrylatteilchen der Dispersion herbeiführt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Koagulation während des Vermischens mit der Suspension der Nutzsatz substanz(en) oder im Anschluß daran herbeiführt.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Koagulation unter Vermischen eines Elektrolyten mit einer Suspension wenigstens einer Nutzsatz substanz in der wäßrigen Poly(meth)acrylatdispersion herbeiführt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man als Elektrolyt ein anorganisches Salz mit ein-, zwei- oder dreiwertigen Kationen und/oder Anionen verwendet.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Tempera-

turen im Bereich von +4°C bis +60°C durchführt.  
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man nach Erreichen des gewünschten Koagulationsgrads ein Trennmittel zusetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Trennmittel zusetzt, das nicht mit dem koagulierten Poly(meth)acrylat reagiert.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man als Trennmittel Cellulose, mikrokristalliner Cellulose, hochdisperse Kieselsäure, Stearinsäure, Salze der Stearinsäure, Talkum oder Mischungen der genannten Trennmittel zusetzt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nutzsubstanz(en) in Form von Teilchen mit einer mittleren Teilchengröße von < 500 µm einsetzt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man den pH der wäßrigen Phase der Suspension bzw. Poly(meth)acrylatdispersion auf einen solchen Wert einstellt, bei dem das dispergierte Poly(meth)acrylat und die Nutzsubstanz(en) in Wasser unlöslich und chemisch stabil sind.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man die nutzsubstanzhaltigen, gegebenenfalls mit einem Trennmittel überzogenen Koagulatteilchen von der wäßrigen Phase abtrennt und anschließend trocknet oder im feuchten Zustand einer Weiterverarbeitung zuführt.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Koagulatteilchen von der wäßrigen Phase abfiltriert, den erhaltenen Filterkuchen trocknet und ggf. durch Sieben in ein Pulver der Mikropartikel auflöst.

20. Verwendung von Mikropartikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 7 oder des Produkts eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 8 bis 19 mit einem Gehalt an einem oder mehreren medizinischen Wirkstoffen zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen Verabreichung.

21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mikropartikel in Form eines trockenen, fließfähigen Pulvers, ggf., zusammen mit einem Sprengmittel, zur Herstellung von Tabletten verwendet.

22. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mikropartikel in Arzneimittelpkapseln abfüllt.

55

60

65

- Leerseite -